

Bivirkning av stråleterapi - effekt av bestrålt volum

En litteraturstudie



Khanh Minh Vu

Det medisinske fakultet
UNIVERSITETET I OSLO

Våren 2010

FORORD

Dette er en prosjektoppgave, som er obligatorisk i profesjonsstudiet i medisin ved Universitetet i Oslo. Prosjektoppgaven er blitt veiledet av professor Dag Rune Olsen ved avdeling for strålingsbiologi – Radiumhospitalet.

Jeg ønsker å benytte anledningen til å rette en stor takk til professor Dag Rune Olsen for introduksjon til stråleterapiverden, veiledning under arbeidet og retting av denne prosjektoppgaven.

Oslo, april 2010

Khanh Minh Vu

ABSTRACT

Title: Adverse effects of radiation therapy – importance of irradiated volumes

Background: External beam radiation has been commonly employed for the management of localized prostate cancer, which is the most frequent cancer type in men in Norway. Recent developments in conformal radiation therapy permit higher doses to be delivered to the target volume and may thus lead to improved tumor control. Unfortunately, improved tumor control may be accompanied by increasing adverse effects as late gastrointestinal, genitourinal and erectile dysfunction. It is therefore important to have detailed knowledge about how these adverse effects are influenced by the dose level and the irradiated volume of healthy tissue in order to understand how to minimize them in radiation therapy.

Purpose: To present an up-to-date review of the research literature concerning late toxicities and the dosimetric factors.

Methods: Non-systematic searches of the PubMed/Medline database.

Results: This review summarizes the literature on adverse effects related to radiation therapy. The review presents dosimetric factors in relation to the adverse effects. There is very strong agreement in suggesting dose-volume constraints in the “high dose” region (65-80 Gy). In particular, it has been demonstrated that keeping the volume that receives >70 Gy below 25% and keeping the volume of the rectum that receives <75 Gy below a few percent are predictive of a very low incidence of late toxicity. Quantitative data on bladder and sexual organs are scarce but are rapidly emerging; however, for these organs, further investigations on larger groups of patients are necessary.

FORKORTELSER OG ORDFORKLARINGER

3D-CRT	Three-dimensional conformal radiotherapy
CTCAE	The Common Terminology Criteria for Adverse Events
CFRT	Conformal radiation therapy, dvs. 3D-CRT eller IMRT
CTV	Clinical target volume. Vevsvolum som inneholder GTV og/eller subklinisk mikroskopisk malign sykdom
D _x	Dose som dekker X% av PTV og CTV
DVH	Dose-volum-histogram
Endepunkt	En målestørrelse i klinisk forsøk. Å bestemme utvalgte endepunkter er formålet til en klinisk studie. Responsrate og overlevelse er eksempler av endepunkter
GS	Gleason score.
GTV	Gross tumor volume. Den delen av svulsten som kan direkte avbildes eller palperes
IMRT	Intensity-modulated radiotherapy
ITV	Internal target volume. Volumet som består av CTV pluss en intern margin, som er konstruert for å ta hensyn til variasjoner i størrelsen og posisjonen til CTV relativ til pasientens referansesystemet.
LENT/SOMA	Late Effect Normal Tissues/Subjective, Objective, Management and Analytic
MLC	Multileaf collimator. Mangeblads-kollimator
Målvolum	Volumet som inneholder maligne celler
OAR	Organ at risk. Kritisk organ, dvs. normalt vev hvor dets strålefølsomhet som er slik at dosen mottatt fra en behandlingsplan kan være signifikant sammenlignbar med dets stråletoleranse
PSA	Prostata spesifikt antigen
PTV	Planning target volume. Geometrisk volum som inneholder ITV med en oppleggsmargin som tar hensyn til antatte pasientbevegelser, samt variasjoner i pasientoppfølging og feltinnstillinger
RP	Radikal prostatektomi
RT	Radiotherapy (strålebehandling)
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
RTOG/EORTC	Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatments of Cancer
TCP	Tumor control probability
NTCP	Normal tissue control probability
TRUL	Transrektal ultralyd
V _x	Andel av PTV og CTV som mottar $\geq X$ Gy

INNHOOLD

FORORD.....	2
ABSTRACT	3
FORKORTELSER OG ORDFORKLARINGER	4
INNHOOLD.....	5
INNLEDNING	6
PROSTATAKREFT	6
STADIEINNDELING	6
PREDIKATIVE FAKTORER OG RISIKOGRUPPER	8
SPREDNINGSMØNSTER.....	8
SYMPTOMER.....	8
STRÅLEBEHANDLINGSTEKNIKKER.....	9
BIOLOGISK EFFEKT AV STRÅLING.....	9
TRE-DIMENSJONAL KONVENSJONELL STRÅLETERAPI (3D-CRT).....	10
INTENSITETSMODULERT STRÅLETERAPI (IMRT).....	11
GRADEINNDELING AV TOKSISITET	12
METODE	14
RESULTATER OG DISKUSJON.....	14
SEN/KRONISK GASTROINTESTINAL (GI) TOKSISITET	14
SEN/KRONISK GENITOURINAL (GU) TOKSISITET	18
EREKTIL DYSFUNKSJON (ED)	21
OPPSUMMERING	22
KILDELISTE	23

INNLEDNING

Prostatakreft

Prostata^a - blærehalskjertelen hos menn – er en kjertel mellom urinblæren og bekkenbunn. Kreft i prostata er den hyppigste kreftform blant menn i Norge, med over 4168 nye tilfeller i 2008 og utgjør da 29 prosent av alle nye krefttilfeller blant menn i perioden 2004-2008. Nye tilfeller av prostatakreft øker i alle aldersgrupper, men kreftformen er først og fremst de gamle menns sykdom da nesten halvparten av alle tilfellene oppstår blant menn over 74 år. Median alder ved diagnosetidspunktet var 71 år. Internasjonalt ligger Norge blant de land med høyest forekomst og dødelighet av prostatakreft. I 2007 ble prostatakreft registrert som underliggende dødsårsak hos 1090 menn [1].

Høyere levealder og mer aktiv diagnostisering (hovedsaklig grunnet den raskt økende bruken av prostataspesifikt antigen (PSA)-testing og økt oppmerksomhet fra allmenheten) i tidlige stadier er viktige årsaker til at stadig flere tilfeller av prostatakreft oppdages i Norge. I Norge anbefales ikke rutinemessige PSA målinger, med unntak av for middelaldrende menn med familiær disposisjon for prostatakreft, som har tre ganger økt risiko for sykdommen [2].

Behandlingen av prostatakreft er dels kontroversiell og spenner over tidlig aggressiv lokal terapi med helbredende målsetting – strålebehandling (RT) eller radikal prostatektomi (RP) – til aktiv observasjon uten behandling ("active/watchful surveillance"). Med aktiv observasjon menes at man ikke tar endelig standpunkt til kurativ behandling etter primærutredningen, men ønsker å følge pasienten og sykdommens utvikling nøye, dvs. gjennom regelmessige testing av PSA, rektal undersøkelse og transrektal ultralyd (TRUL); kurativt rettet behandling gis først når sykdommen viser tegn til biologisk aktivitet. Denne strategien kan velges for pasienter med lav risiko for videre sykdomsutvikling. En vil dermed unngå overbehandling og unødvendige bivirkninger forbundet ved RT eller RP. Et slikt behandlingsvalg vil ikke nødvendigvis føre til kortere overlevelse dersom gitt til riktig pasientgruppe [3].

Stadieinndeling

TNM-systemet betegner hvor utbredt sykdommen er på det tidspunktet den påvises. "T" betegner utbredelsen av den lokale tumor i og omkring prostata. "N" (node) angir om det er spredning til lymfeknuter. "M" angir hvorvidt det foreligger fjernmetastaser.

TNM-klassifikasjonen skiller mellom klinisk klassifisering (TNM) og patologisk klassifisering (pTNM). TNM baserer seg på klinisk undersøkelse ved primærutredning. Denne omfatter bimanuell utpalpering av prostata (helst i kort narkose), TRUL og eventuelt andre billeddiagnostiske undersøkelser (CT, MR), avgrensningsbiopsier og glandelstaging. I følge internasjonal TNM-standard teller ikke TRUL og MR med i klassifikasjonen, men TRUL er et godt supplement ved stadiebestemmelsen. MR vil sannsynligvis utvikles etter

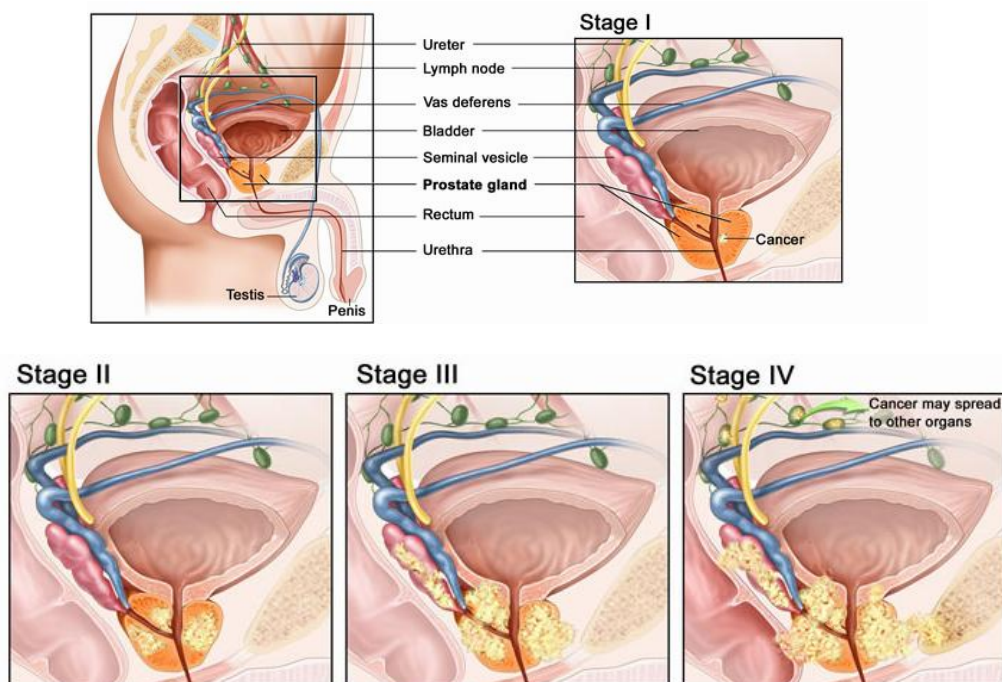
^a Ordet stammer fra det greske prostates som betyr en som står foran (en vakt).

hvert, men i dag er det ikke dokumentert at MR har stor verdi. Tabell 1 og illustrasjonene viser TNM-klassifikasjonen.

Tabell 1. TMN-klassifikasjonen av primærtumor og regional lymfespredning, sammenlignet også med ABCD-inndelingen. T1 og T2 tilsvarer lokalisert sykdom. T3 og T4 tilsvarer lokalavansert sykdom.

T	Primærtumor	ABCD inndelingssystem
TX	Primærtumor ikke vurdert	
T0	Primærtumor ikke påvist	
T1	Ingen tumor påvisbar med palpasjon, ultralyd eller annen radiologisk metode, men cancer er påvist ved prostatabiopsier	
T1a	Tumor i < 5 % av undersøkt vevsmateriale ved TUR-P	A1
T1b	Tumor i > 5 % av undersøkt vevsmateriale ved TUR-P	A2
T1c	Tumor påvist ved nålebiopsi (f. eks. på grunn av forhøyet PSA)	B0
T2	Palpabel eller synlig tumor begrenset til prostatakjertelen	
T2a	Tumor omfatter < ½ av en lapp	B1
T2b	Tumor omfatter > ½ av en lapp	B1
T2c	Tumor bilateralt	B2
T3	Ekstrakapsulær tumorvekst*	
T3a	Ekstrakapsulær tumorvekst (unilateral eller bilateral)	C1
T3b	Tumorinnvekst i vesicula seminalis	C2
T4	Tumor er fiksert til eller vokser inn i nærliggende strukturer (urinblæren, analsfinkter, rektum, levatormuskulatur og/eller er fiksert til bekkenveggen)	C2
N0	Ingen spredning til lymfeknuter påvist	
N1	Regional lymfeknutespredning	D1
M0	Ingen fjernmetastaser påvist	
M1	Fjernmetastaser	

* Innvekst i apex prostatae eller inn i (men ikke gjennom) prostatakapselen klassifiseres som T2.



Predikative faktorer og risikogrupper

Flere faktorer har vist å predikere risiko for tilbakefall etter behandling av lokalisert prostatakreft. Disse inkluderer tumorstadium, serum PSA-nivå, og Gleason-score^a (GS). Disse predikative faktorene har blitt brukt til å klassifisere lokalisert prostatakreft inn i risikogrupper:

- Lav-risiko: T1-T2a og PSA < 10 ng/ml og GS ≤ 6
- Moderat-risiko: T2b-T2c eller PSA mellom 10-20 ng/ml eller GS lik 7
- Høy-risiko: T3-T4 eller PSA > 20ng/ml eller GS mellom 8-10.

Det er konsistent evidens fra observasjonsstudier at biopsi, GS og PSA-nivåer i serum før behandling er uavhengige risikofaktorer for lymfeknuteinvolvering, behandlingssvikt og død av prostatakreft hos menn med klinisk lokalisert prostatacancer.

Spredningsmønster

Prostatacancer vokser først lokalt i kjertelen og infiltrerer denne. Deretter infiltrerer den gjennom kjertelkapselen og ut i fettvevet rundt denne og nærliggende strukturer (vesicula seminalis, urethra, blærehals). Metastasing kan skje på alle T-stadier. Dette kan skje lymfogent til regionale lymfeknuter, og videre til fjerne organer. Fjernmetastasing skjer også hematogent. På hvilket tidspunkt sykdommen blir infiltrerende eller metastaserende er avhengig av tumorens aggressivitet (Gleasongrad og GS), men også andre prognostiske faktorer (ploiditet^b).

Fjernmetastaser er oftest lokalisert til skjelettet. De er osteosklerotiske og primært lokalisert til rød hematopoietisk benmarg, dvs. columna, flate knokler (bekken, ribber, sternum, skalle) og proksimale humeri/femora. Metastaser distalt for albuer og knær er svært sjelden. På diagnosetidspunktet påvises det metastaser hos 25 % av pasientene (per 2006). 80–85 % av disse har skjelettmetastaser, mens 10–15 % har metastaser til bløtvev.

Symptomer

Prostatakreft i tidlig stadium gir ingen kreftspesifikke symptomer. Først ved tumor som affiserer urinavløpet vil man få lokale symptomer tilsvarende benign prostatahyperplasi (BPH). Lokalavansert eller metastaserende sykdom kan gi smerter, blødninger, urinretensjon, hematospermi og/eller eventuelle symptomer fra fjernmetastaser.

Organlokalisert sykdom ≤ T2:

- Obstruksjonssymptomer som treg vannlating, tynn og svak urinstråle, vanskeligheter med å tømme blæren fullstendig.

^a Opprinnelig beskrevet og utviklet av dr. Donald Gleason i 1974. Kort sagt er GS et mål for aggressiviteten til kreftcellene funnet i biopsipreparatene.

^b Ploiditet vil si antallet kromosomoppsetninger man finner i en cellekjerne. Haploid hvis én, diploid hvis to oppsetninger osv.

Lokalavansert sykdom:

- Hematuri ved infiltrasjon i blærehals og/eller urethra
- Smerter (pollakisuri, urgency, blæretenesmi)
- Hematospermi (sjelden)
- Hydroureter/hydronefroze/uremi ved infiltrasjon til blærebunn.

Til tross for symptomene foran, søker ikke mange menn medisinsk hjelp før kreften har spredt seg. Da er symptomene ikke lenger kun lokalisert til bekkenet. Ved metastaserende sykdom:

- Smerter i rygg og skjelett
- Nevrologiske symptomer pga. metastasetrykk mot nerver og nerverrøtter (columna)
- Tretthet og vekttap.

Fjernmetastasering skjer hyppigst til akseskjelettet. Sklerotiske benmetastaser er typisk ved prostatacancer, men osteolytiske metastaser som kan føre til frakturer forekommer. Den største faren er trykk på nerverøtter eller medulla spinalis med risiko for tverrsnittlammelser.

STRÅLEBEHANDLINGSTEKNIKKER

Stråleterapi (RT) er en av hjørnesteinene i moderne kreftbehandling. Nest etter kirurgi er det RT som kurerer de fleste kreftpasienter, enten alene eller i kombinasjon med annen behandling. Innen kurativ kreftbehandling bidrar RT til helbredelse – alene eller i kombinasjon med kirurgi – hos ca. 40 prosent pasientene som helbredes. RT har også en sentral plass i smertelindrende og livsforlengende behandling av kreftpasienter.

Biologisk effekt av stråling

Ioniserende stråling, som benyttes i kreftbehandling, kan vekselvirke med molekyler i cellene og derigjennom bryte kjemiske bindinger. Dersom dette skjer i DNA-molekylet vil cellen ikke kunne gjennomgå celledeling og cellen dør. Ved de dosenivåer som benyttes i stråleterapi påføres cellen så mange DNA-skader at det sinnrike innebygde reparasjonssystemet i cellen ikke greier fullstendig reparasjon før cellen nærmer seg mitose. En rekke celler vil dermed dø. Celler med en høy celledelingstakt har mindre tid til reparasjon av stråleskader, og færre vil dermed overleve, enn celler med lang cellesyklus som har rikelig tid til å reparasjon. Den biologiske effekten av stråling vil dermed være påvirket i betydelig grad av evnen til å reparere stråleinduserte DNA-skader.

Stråledoser er målt i Gray^a (Gy) enheter. En Gy er ekvivalent med 1 joule strålingsenergi absorbert per kilogram masse.

^a Etter den engelske fysikeren Louis Harold Gray (1905-1965) som arbeidet innenfor strålingseffekt på biologiske systemer, og grunnla feltet radiobiologi.

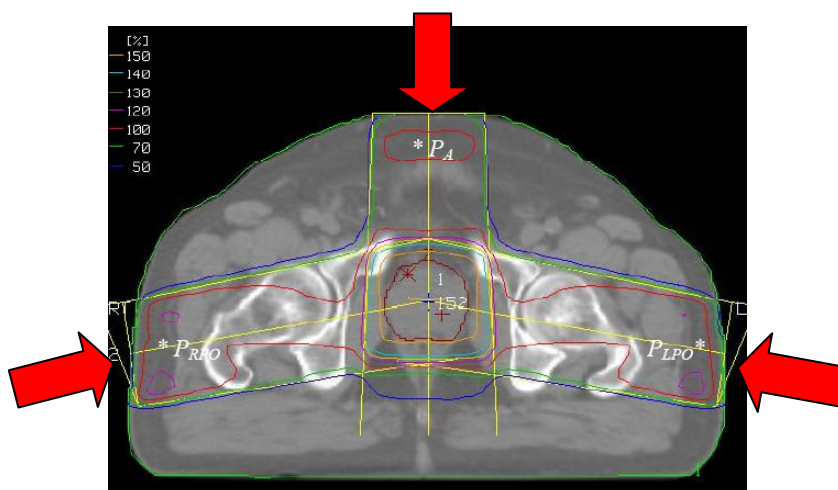
I det følgende skal de to strålebehandlingstenikkene 3-dimensjonal konvensjonell strålingsterapi (3D-CRT) og intensitetsmodulert strålingsterapi (IMRT) beskrives.

Tre-dimensjonal konvensjonell stråleterapi (3D-CRT)

Denne strålebehandlingsmetoden medfører utformingen av individuelle stråleknipper til å avgrense den romlige fordelingen av den rekviderte høye og uniforme dosen til målvolumet (tumorvolum pluss en margin for romlige usikkerheter), og samtidig minimaliserer eksponering på omliggende normale organstrukturer; frekvens av bivirkninger holdes dermed på et lavt nivå. Dette omtales også som *konform bestråling*. Dette er også et av behandlingsprinsippene ved stråleterapi.

Det startes med innsamling av anatomiske data fra volumetrisk CT skann. På hvert CT-skanningssnitt blir konturene til målvolumet og kritiske organer definert og tegnet. Disse konturene blir deretter rekonstruert og vist tre-dimensjonalt. Til dette kreves kraftige datamaskiner, effektive dataalgoritmer og sofistikerte hardware. Med denne 3D-visualiseringen kunne behandleren da velge forskjellige strålearrangementer, slik at en konform bestråling blir mulig. I dette behandlingsopplegget følger man iterativt og interaktivt ”forward planning” prinsippet. Det innebærer prinsipielt en ”prøve og feile” strategi, der en modifiserer strålegeometrien (stråleorientering, form, kollimatorer, strålevekter, legging til annen stråle etc.) til resulterende fordeling av stråledoser er tilfredsstillende. Dosefordelingen blir deretter analysert ved hjelp av grafiske verktøy slik som dosevolumhistogrammer (DVH’er) eller 3D-dose-visualisering. DVH beskriver volumet til hvert organ eller målvolumet og stråledosen det mottar. Med denne informasjonen kan behandleren vite om målvolumet er tilstrekkelig dekket og om normaltvev ikke mottar for store doser. 3D-doseavbildningen gir visuell informasjon om hvordan stråledosene er romlig fordelt.

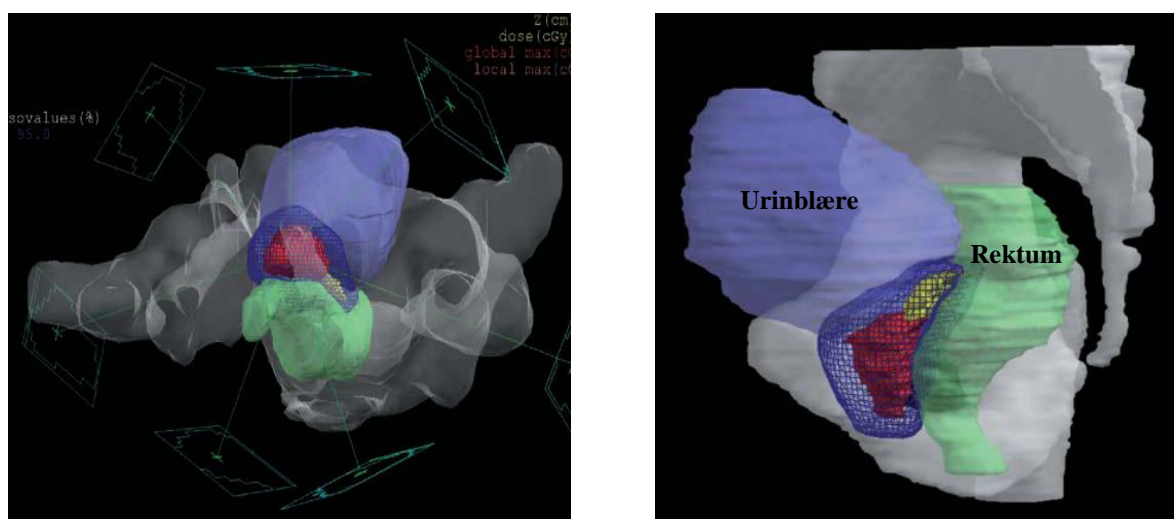
Stråledosen blir vanligvis avlevert ved et gitt antall (tre til seks) formede strålefelt. Målvolumet settes da under ”kryssild” fra ulike vinkler (figur 1).



Figur 1. Målvolumet fanges i ”kryssild” mellom tre ulike stråleknipper fra ulike vinkler.

Intensitetsmodulert stråleterapi (IMRT)

Dette er en videreutvikling 3D-CRT, som gir en ytterligere mer *geometrisk* konform stråleterapi ved å variere intensiteten hvert enkelte stråleknippe. IMRT har den fordelen at den er potensielt mer konform; dette er spesielt viktig ved målvolumer og/eller kritiske organer med kompliserte former og/eller konkave regioner. IMRT er basert på mulighet for intensitetsmodulering; dette vil si at stråleknippets intensitet varierer i motsetning til konvensjonell strålebehandling hvor strålefelt med homogen intensitetsprofil benyttes (figur 2). For å få dette til, kombinerer IMRT to avanserte konsepter: A) “*inverse planning*” prinsippet med dataoptimering og B) datastyrt intensitetsmodulering av strålefeltet.



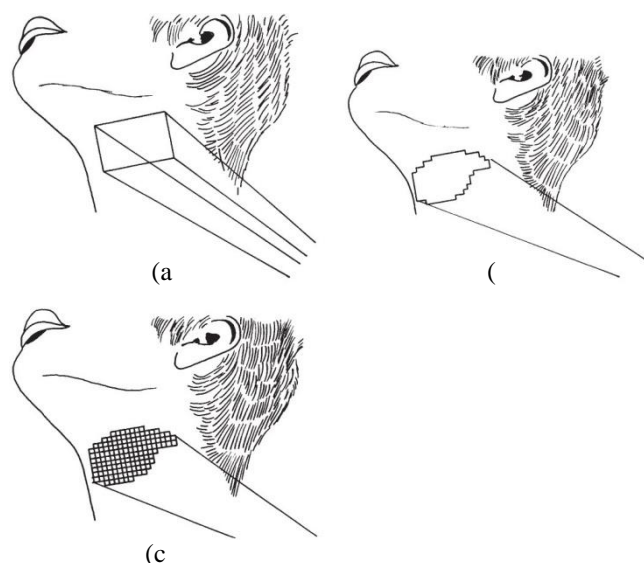
Figur 2. Tre-dimensjonal dosefordeling for prostata cancer i et 7-felts IMRT plan. Blått rutet område viser 95% isodose linjer med en klar avgrensning fra rektum.

Ved “*inverse planning*” prinsippet betemmes en spesifisert dosefordeling for tumoren samt doseføringer til omkringliggende strukturer. Slike doseføringer kan f. eks. være ”ikke mer enn $x\%$ av et kritisk organ får dosen D_x eller mer”. Ved hjelp av avansert matematisk optimeringsteknikk – via et stort antall numeriske iterasjoner – kommer det ut forslag til behandlingsopplegg; i praksis intensitetsfordeling for hvert enkelt strålefelt. I utgangspunktet kan antall felt, strålefeltenes vinkel og energi inngå i optimeringen. Økt antall frihetsgrader medfører lengre beregningstid; det er ofte vanlig å begrense optimeringen til å kun omfatte strålefeltenes intensitetsfordeling. Valg av antall strålefelt, retning og energi kan ofte beregnes for et begrenset sett med pasienter og dermed danne grunnlaget for ’mal’ for tilsvarende andre pasienter. IMRT forutsetter først at en presis representasjon av målvolumet og kritiske organer er gjort ved CT-skanning og/eller MRI.

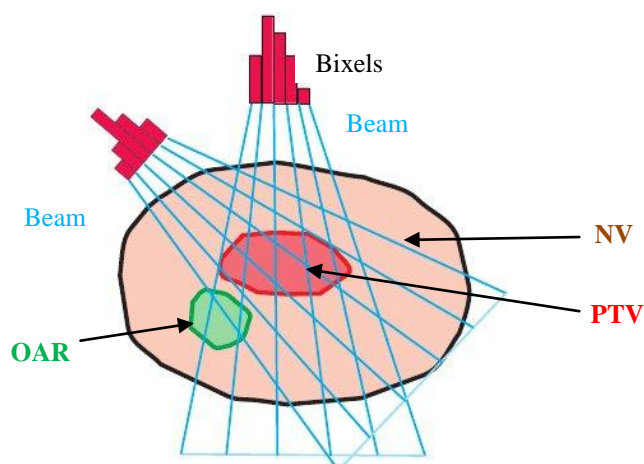
Det finnes flere forskjellige teknikker for å avlevere intensitetsmodulerte stråleterapi. Forming av modulerte strålefelder utføres hovedsaklig ved hjelp av lineære akseleratorer med mangeblads-kollimator (MLC). Hvert strålefelt blir da delt i mange små *beamlets*^a hvor intensiteten kan justeres individuelt. Dette er særlig nyttig når målvolumet har en konkav overflate (figur 3 og 4) [4].

^a Også kalt *bixels*.

Figur 3. Illustrerer hovedforskjellene mellom (a) konvensjonell stråleterapi, (b) konform stråleterapi (CFRT) uten intensitetsmodulering og (c) CFRT med intensitetsmodulering (IMRT). Med oppdagelsen av mangeblads-kollimator (MLC) kunne mer tilpasset geometrisk feltforming bli arrangert. Ved IMRT hvor ikke bare feltet geometrisk formes, men også intensiteten blir variert bixel-til-bixel innenfor det formede feltet. Dette er særlig nyttig når målvolumet har en konkav overflate og/eller er nær til kritiske organer, f. eks. som vist her hode-og-hals, hvor tumorer kan være nær til ryggraden, optiske nerver og spyttkjertler [4].



Figur 4. Doseoptimeringsprinsippet ved IMRT. Konturene til normaltvev (NV), PTV og OAR (kritisk organ) er vist. Målet er å bestemme intensitetene til de små delene (bixels) av hvert felt, slik at den resulterende dosefordelingen blir optimal.



Gradeinndeling av toksisitet

Strålebehandling kan bli signifikant kompromittert av utvikling av alvorlige akutte og senskader av normaltvev, som kan sees i løpet dager til uker eller måneder til år etter behandlingen. Komplikasjoner hos normaltvev induisert av ioniserende stråling avhenger av målorganet og celletyper. Akutte eller tidlige reaksjoner er primært karakterisert av hurtige forandringer i løpet av timer, slik som økt oppsvelling av endotelceller, vaskulær permeabilitet og ødem så vel som adhesjon og infiltrasjon av lymfocytter.

Senreaksjoner oppstår måneder til år etter stråleeksponeringen og er primært resultatet av strålingsavhengig depleksjon av vevsspesifikke stamceller eller progenitorer og medfører fibrose, organdysfunksjon og nekrose [5].

Bivirkninger er klassifisert som akutte (tidlige) eller kroniske (sene) reaksjoner, alt etter når de oppstår i forhold til når stråleterapi ble gitt. De vanligste bivirkningene etter

strålebehandling ved prostatacaner er gastrointestinale (GI), genitourinale (GU) og seksuelle (erektile dysfunksjon).

GI-symptomer er rektal blødning, avføringshyppighet, mukøs utflod, tenesmer (rektale smerter), fekal inkontinens, ulcerasjon, striktur, nekrose, fistel og fekal dysfunksjon.

GU-symptomer er diurnal hyppighet av miksjon, nokturni, hematuri, miksjonsurgens og dysuri.

Tabell 2. Modifisert graderingsskala av sen toksisitet av Radiation Therapy Oncology Group–Late Effects Normal Tissue (RTOG-LENT).

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
GI	Excess bowel movements twice baseline. Slight rectal discharge or blood.	More than two anti-diarrheals/week. Two or fewer coagulations for bleeding. Occasional steroids for ulceration. Occasional dilatation. Intermittent use of incontinence pads. Regular nonnarcotic or occasional narcotic for pain.	More than two anti-diarrheals/day. At least one blood transfusion or more than two coagulations for bleeding. Prolonged daily steroid enemas. Hyperbaric oxygen for ulceration. Regular dilatation. Daily use of pads for incontinence. Regular narcotic for pain.	Dysfunction requiring surgery. Life-threatening bleeding.	Fatal toxicity
GU	Nocturia twice baseline. Microscopic hematuria. Light mucosal atrophy and minor telangectasia.	Moderate frequency. Nocturia more than twice baseline. Generalized telangectasia. Intermittent macroscopic hematuria. Two or fewer blood transfusions. Two or fewer coagulations. Regular non-narcotic or occasional narcotic for pain.	Severe frequency and dysuria. Nocturia more frequent than once every hour. Reduction in bladder capacity (150 cc). Frequent hematuria. More than two transfusions. More than one coagulation for hematuria. Regular narcotic for pain.	Severe hemorrhagic cystitis. Ulceration. Requirement for urinary diversion and/or cystectomy.	Fatal toxicity

RTOG og LENT/SOMA (Subjective, Objective, Management and Analytic) skåringskriterier er ofte brukt for å rapportere akutt og sen toksisitet. RTOG [6] har f.eks. blitt kritisert for å være 'vag', ikke-kvantitativt, og ikke validert; systemet legger vekt på rektal blødning og avføringshyppighet men ikke på symptomene som defekasjonsurgens og fekal inkontinens hvor begge påvirker livskvaliteten betydelig [7]. Flere institusjoner har da modifisert de opprinnelige morbiditetssystemene i sine studier om toksisiteter relatert til RT. Tabell 2 viser et eksempel på en slik modifisert skåringsskala.

CTCAE (The Common Terminology Criteria for Adverse Events) versjon 3.0 [56] er blitt oftere brukt i prospektive studier. Det gir mer spesifikke beskrivelser av vanlige toksisiteter etter kreftbehandling og er mer kvantitativ enn RTOG-skåringskriteriene [8,9].

METODE

Dette er en litteraturstudie hvor det ble gjort ikke-systematisk søk i databasene Medline gjennom PubMed-søkemotoren og Cochrane Library, samt den norske legeforeningens tidsskriftdatabase. Søkeordene som var brukt: *radiation therapy, radiotherapy, irradiation, 3D-CRT, IMRT, intensity-modulated, EBRT, conformal radiation, dose-volume, dosimetric, prostate, rectal toxicity, rectal bleeding, complications, adverse effects*. Søkene var videre begrenset til artikler publisert i løpet av de siste 15 år (1995-2010), fordi det var ønskelig med den mest oppdaterte forskning på området. Kun studier på engelsk og norsk er vurdert pga. språksforståelse. Aktuelle artikler ble inkludert i studien etter vurdering av relevans i overskrifter og sammendrag. I tillegg ble det funnet frem relevante artikler ved gjennomgang av referanselister i artikler fra treffet.

Denne litteraturstudien fokuserte på ekstern stråleterapi ved prostatakreft, spesielt rettet mot senbivirkninger som følge av strålingsteknikkene 3D-CRT og IMRT. Studier fra strålingsmetoden brakyterapi var ekskludert.

RESULTATER OG DISKUSJON

Sen/kronisk gastrointestinal (GI) toksisitet

Begrepene *sen* og *kronisk* er her brukt synonymt med hverandre. GI-toksisitet er i hovedsak rektal toksisitet og dekker symptomene rektal blødning, diaré, tenesmer, fekal inkontines, rektal mukøs, nekrose, fistel og rektal dysfunksjon. I en studie av Odratzka *et al.* [38], fant de rektal blødning hos 70-90% hos pasienter med grad ≥ 2 sen rektal toksisitet mens de andre symptomer var diaré, tenesmer og fekal inkontinens. Flere studier har kun rapportert rektal blødning som hovedendepunktet etter RT av prostatakreft [16,20-24,33,35].

Multiple randomiserte studier har demonstrert økt kontroll ved høyere stråledoser, spesielt blant pasienter i moderat risikogruppe. Ved M.D. Anderson ble det utført en randomisert doseeskaleringsstudie som sammenlignet 78 Gy mot 70 Gy. 305 pasienter med T1-T3 sykdom ble inkludert. Studien var den første som demonstrerte en signifikant høyere *freedom from failure* (FFF)^a hos pasienter som mottar en høyere dose sammenlignet med konvensjonelle stråledoser hos pasienter med en PSA >10 ng/ml; 6-års FFF viste en signifikant økning til 62% sammenlignet med 43% ($p = 0.01$) [10]. Andre studier har siden bekreftet dette funnet: Zietman *et al.* [11] viste en 19% absolutt forskjell i biokjemisk tilbakefallfri overlevelse til fordel for behandlingen med høyere stråledose (79.2 Gy mot 70.2 Gy); Peeters *et al.* [12] fant

^a FFF var bl.a. basert på 3 økninger i PSA i følge *The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (ASTRO) retningslinjer [14] og var tilbakedatert til midtpunktet mellom den første økningsverdien og den foregående verdien.

en 10% forskjell i 5-års FFF (78 Gy mot 68 Gy); og Dearnaley *et al.* [13] rapporterte en 11% forskjell i 5-års biokjemisk progresjonsfri overlevelse (74 Gy mot 64 Gy).

Selv om det var klar signifikant bedring i biokjemisk kontroll, ble det også observert økt GI-toksisitet som følge av doseeskaleringsen.

Wachter *et al.* [15] presenterte fire års erfaring med 3D-CRT i en studie med 283 pasienter med T1 til T3 og 8 med T4 prostatakraft. Den rekvirerte dosen var 66 Gy/2 Gy per fraksjon. Senbivirkninger, definert her som bivirkninger oppståtte 12 uker etter avsluttet behandling, ble analysert hos 115 pasienter og gradert etter RTOG/EORTC morbiditetsskala. Hos 9% av pasientene ble intermitterende rektalblødning observert (grad 2 sen GI-toksisitet) 4 til 15 måneder etter strålebehandlingen. Én av pasientene måtte ha flere blodtransfusjoner og var derfor klassifisert som grad 3 sen GI-toksisitet. De fleste pasientene (ca. 70%) opplevde ingen subjektiv eller objektiv sen GI-toksisitet (grad 0). Resten av pasientene (ca. 21%) hadde grad 1 GI-toksisitet.

Wachter *et al.* [16] benyttet det samme materialet som over til å identifisere kliniske relevante parametre som predikerer sen rektalblødning avledet fra kumulative dose-volum-histogrammer (DVH'er). Multivariat analyse viste at det relative rektalvolumet (rV) som mottatt mer enn 90% av den rekvirerte dosen (rV_{90}) ($p = 0.007$) og rektumstørrelsen, var signifikant korrelert med sen rektalblødning. 90%-isodosen tilsvarte her ca. 60 Gy. 3-års aktuarisk insidens av sen rektalblødning hos de med $rV_{90} \geq 57\%$ var 31% sammenlignet med 11% hos de med $rV_{90} < 57\%$ ($p < 0.03$). Det var altså nesten tre ganger høyere insidens ved denne cutoff-verdien.

Skwarchuk *et al.* [17] og Zelefsky *et al.* [18] publiserte to studier med utgangspunkt i samme pasientmateriale hvor formålene var å studere doserespons og insidens av sen GI-toksisitet, gradert etter en modifisert RTOG-morbiditetsskala. Senbivirkninger var definert som bivirkningene utviklet 90 dager etter avsluttet behandling. Totalt ble 743 pasienter med stadium T1c til T3 prostata-adenocarcinom behandlet med 3D-CRT. Stråledosene varierte fra 64.8 Gy til 81.0 Gy fordelt på fire dosenivåer: 13% av pasientene fikk 64.8 Gy, 36% fikk 70.2 Gy, 43% fikk 75.6 Gy og 8% fikk 81.0 Gy. Sen GI-toksisitet bestod av rektalblødning, mukøs utflod, diaré, proktitt og fistel. Sen GI-toksisitet var fraværende eller minimal (grad 0 eller 1) hos 90% av pasientene. Grad ≥ 2 utgjorde ca. 10%, hvorav 9.2% hadde grad 2 (rektalblødning, mukøs utflod, diaré), 0.7% hadde grad 3 (proktitt assosiert med rektalblødning) og kun én pasient (0.1%) grad 4 (fistel). 5-års aktuarisk sannsynlighet for utvikling av grad 2 og 3 GI-toksisiteter var hhv. 11% og 0.75%. Zelefsky *et al.* rapporterte også at den rekvirerte stråledosen var en signifikant faktor som predikerte økt grad ≥ 2 sen GI-toksisitet. Studien fant at 5-års aktuarisk sannsynlighet for grad ≥ 2 sen GI-toksisitet hos pasienter behandlet for ≤ 70.2 Gy var 7%, sammenlignet med 16% hos de behandlet til 75.6 Gy og 15% hos de med 81 Gy (70.2 Gy mot 75.6 eller 81 Gy, $p < 0.001$). I tillegg viste multivariat analyse at *akutt* toksisitet var signifikant assosiert med sen rektalblødning. 5-års aktuarisk sannsynlighet for grad ≥ 2 sen GI-toksisitet hos pasienter som hadde grad ≥ 2 akutte GI-symptomer var 19%,

sammenlignet med 10% hos de som hadde grad ≤ 1 akutte symptomer ($p = 0.009$). Dette siste funnet bekrefter tidligere resultat fra Schultheiss *et al.* [19] hvor det ble konkludert med at den relative risikoen for grad ≥ 2 sen GI-morbiditet assosiert med tilstedeværelsen av akutt komplikasjoner var 2.2.

Pollack *et al.* [10] publiserte resultatene av en studie med 305 T1-T3 pasienter randomisert til enten 70 Gy eller 78 Gy/2 Gy per fraksjon. Median oppfølgingstid var 60 måneder. Sen GI- og GU-toksisitet ble gradert etter modifikasjoner av RTOG- og LENT-skala. Sen rektal-toksisitet var mer frekvent ved 78 Gy. Grad ≥ 2 rektalkomplikasjoner var 26% mot 12% hhv. 78 Gy- og 70 Gy-behandlingen ($p = 0.006$). Det mest slående var at 10 av 11 pasientene med grad 3 toksisitet hadde fått 78 Gy. Resultatene er i samsvar med funn fra Storey *et al.* [26], som viste GI-toksisitet grad ≥ 2 etter 5 år på 14% og 21% ved henholdsvis 70 Gy- og 78 Gy-behandling. Av de tilgjengelige DVH-data, fant Pollack *et al.* at 8 av 9 grad 3 reaksjoner forekom hos pasienter hvor rektal $V_{70} > 25\%$. Mer enn halvparten av pasientene med grad ≥ 2 rektalkomplikasjoner hadde rektal $V_{70} > 25\%$.

Flere dose-volum-føringer har blitt foreslått og validert for å holde insidens av moderat/alvorlig sen GI-toksisitet på akseptabelt nivå ($< 5-15\%$). Tabell 3 er en oppsummering av studiene med foreslåtte dose-volum-føringer, og figur 5 framstiller føringene grafisk. Fra figuren ser man at føringene konvergerer ved doser > 70 Gy og rektumvolumer $< 20\%$. Dette indikerer overensstemmelser om doseføringene ved høydose-regionen (65-80 Gy). Det har vært vist at ved å holde rektalt $V_{70} < 25\%$ og $V_{75} < 5\%$ [37], vil sen GI-toksisitet være meget lav [22,23,25-27,32,55].

Det er flere faktorer som kan medfører ulike dose-volum-føringer [60]. En viktig faktor er forskjellige definisjoner av rektum (rektumugrenser, som hulorgan eller ikke, osv.) [8]:

- Den øvre grensen av rektum vanligvis bestemt ved den rektosigmoide fleksuren, men det er usikker hvor denne er.
- den nedre grensen varierende definert ved nivået av analkant, ischias tuberositas (eller 2 cm under dem), eller over anus (det caudale 3 cm av tynntarmen). Andre studier har spesifisert rektallengder, f. eks. fra 1 cm under til 1 cm over målvolumet, eller fra standard behandlingsfelter. Selv om rektum er et hulorgan, har det ofte konturert som solid, inkludert dets innhold.

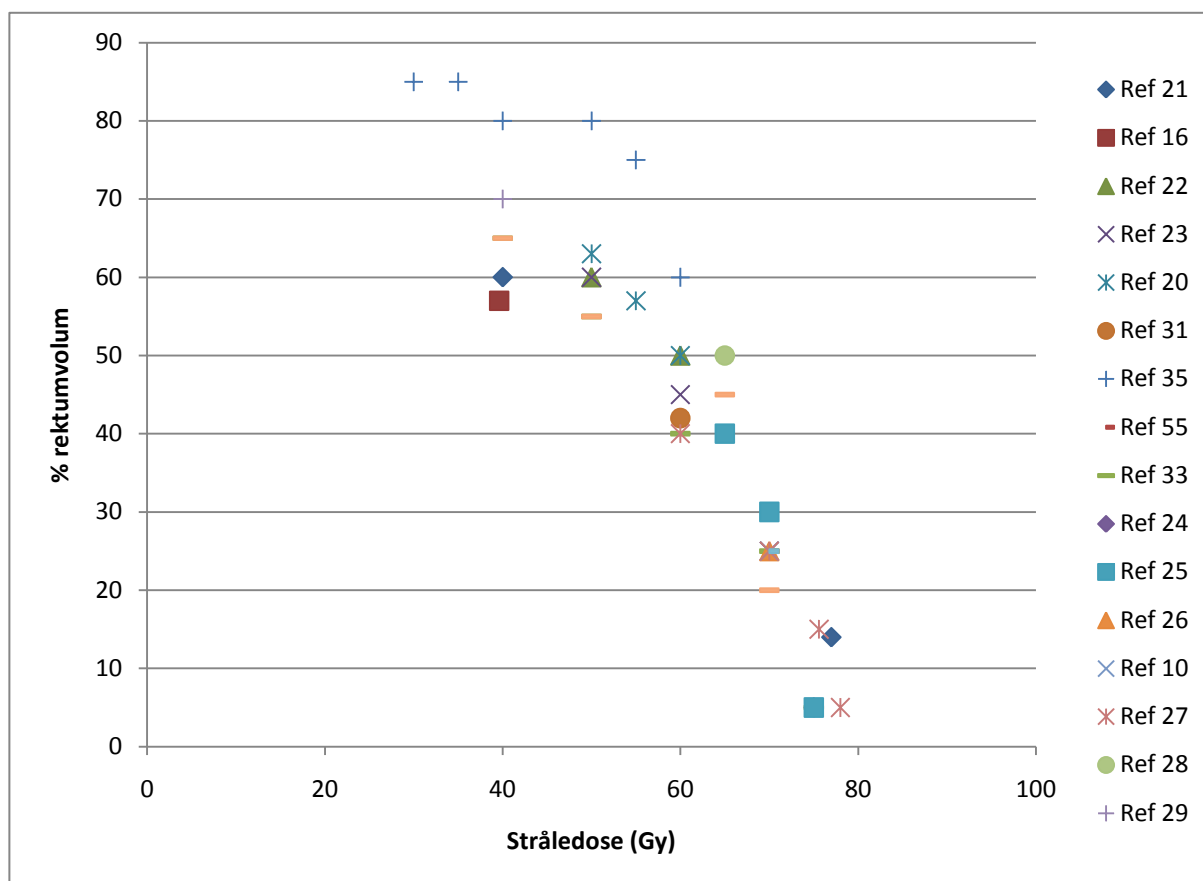
Videre, selv om høydoseregionen oftest har vært nevnt som en god prediktor av sen GI-toksisitet, er det også rapportert økt insidens av rektal toksisitet hvis store andeler av rektum ”bader” i doseområdet omkring 40-50 Gy, til tross for behandling med relativt lave doser (< 70 Gy) [16,21,20,53]. Denne situasjonen er imidlertid mer og mer sjelden da 3D-CRT er blitt mer brukt rutinemessig.

En annen viktig faktor er gradering av toksisitetsgrad. Det finnes som nevnt flere morbiditets-skalaer (RTOG, SOMA/LENT, CTCAE, modifiserte versjoner av disse), og som ikke er helt i overensstemmelser med hverandre. Dette gjør at det er vanskelig å sammenligne data fra forskjellige institusjoner [32].

Tabell 3. Oppsummering av dose-volum-føringer for kronisk GI-toksisitet som er foreslått i de respektive studier. De 11 første studiene (merket med **rød** skrift) har kun sen rektalblødning som endepunktet, mens de resterende studiene hadde også andre GI-relaterte symptomer i tillegg til blødning.

Referanse	År	Antall pasient	Teknikk/Stråledoser/DF (Gy)	Morbiditetsskala med grad ≥ 2	Foreslåtte rektale Doseføringer
Jackson [21]	2001	171	3D-CRT/70.2 eller 75.6/1.8	RTOG	$V_{40} < 60\%$ $V_{77} < 14\%$
Wachter [16]	2001	283	3D-CRT/66/2.0	EORTC/RTOG	$V_{39.6} < 57\%$
Fiorino [22]	2002	229	3D-CRT/70-76/ 1.8-2.0	Modifisert RTOG	$V_{50} < 60\%$ $V_{60} < 50\%$
Fiorino [23]	2003	245	3D-CRT/70-78/ 1.8/2.0	Modifisert RTOG	$V_{50} < 60\%$, $V_{60} < 45\%$, $V_{70} < 25\%$
Cozzarini [20]	2003	154	3D-CRT/66.6-70.2/ 1.8	RTOG	$V_{50} < 63\%$, $V_{55} < 57\%$, $V_{60} < 50\%$
Zapatero [31]	2004	107	3D-CRT/70-75.6/ 1.8-2.0	RTOG	$V_{60} < 42\%$
Koper [35]	2004	265	3D-CRT/66/2.0	RTOG og LENT/SOMA	$V_{30} < 85\%$, $V_{35} < 85\%$, $V_{40} < 80\%$, $V_{50} < 80\%$, $V_{55} < 75\%$, $V_{60} < 60\%$
Vargas [55]	2005	331	3D-CRT/68 eller 78/DF?	CTCAE 2.0	$V_{70} < 25\%$
Fiorino [33]	2008	506	3D-CRT/70-80/ 1.8-2.0	EORTC/RTOG	$V_{40} < 65-70\%$, $V_{50} < 55\%$, $V_{60} < 40\%$, $V_{70} < 25\%$, $V_{75} < 5\%$
Fellin [24]	2009	718	3D-CRT/70-80/ 1.8/2.0	SOMA/LENT	$V_{75} < 5\%$
Boersna [25]	1998	130	3D-CRT/70-78/2.0	EORTC/RTOG LENT/SOMA	$V_{65} < 40\%$, $V_{70} < 30\%$, $V_{75} < 5\%$
Storey [26]	2000	189	3D-CRT/70 eller 78/2.0	RTOG og LENT	$V_{70} < 25\%$
Pollack [10]	2002	305	3D-CRT/70 eller 78/2.0	Modifisert RTOG og LENT	$V_{70} < 25\%$
Huang [27]	2002	163	3D-CRT/70-78/2.0	Modifisert RTOG og LENT	$V_{60} < 40\%$, $V_{70} < 25\%$, $V_{75.6} < 15\%$, $V_{78} < 5\%$
Michalski [28]	2003	256	3D-CRT/74/2.0	RTOG	$V_{65} < 50\%$
Karlsdottir [29]	2008	247	3D-CRT/70/2.0	RTOG	$V_{40} < 70\%$
Kuban [30]	2008	301	3D-CRT/70 eller 78/2.0	RTOG	$V_{70} < 25\%$
Van der Laan [32]	2008	124	3D-CRT/70/2.0	RTOG LENT/SOMA CTCAE 3.0	$V_{40} < 65\%$, $V_{50} < 55\%$, $V_{65} < 45\%$, $V_{70} < 20\%$

Forkortelse: DF = dose per fraksjon.



Figur 5. Grafisk framstilling av dataene fra tabell 3. Legg merke til den spredningen av verdiene i moderate doser (40-65 Gy) og konvergens ved doser >70 Gy og volumer <20%.

Sen/kronisk genitourinal (GU) toksisitet

Marks *et al.* [36] rapporterte i en oversiktartikkel at det meste av blæren kan bli bestrålt mot 30-50 Gy, og at global skade er sjelden hvis den maksimale dosen til blæren er mindre enn 60-65 Gy. Hvis små volumer av blæren mottar 60-65 Gy, er det liten sannsynlighet for alvorlig komplikasjon. Når hele dosen til blæren nærmer seg 50-60 Gy, øker risikoen for global blæredysfunksjon. Alvorlig GU-toksisitet kan ses selv når den maksimale blæredosen er lav. Marks *et al.* rapporterte videre at fraksjonsdoser >2.0 Gy var assosiert med økt risiko for komplikasjoner.

Alvorlige toksisitet har vært rapportert etter doser høyere enn 70 Gy. Ved stråleterapi av prostatakreft, er generelt den kraniale delen av blæren spart for stråling, mens den kaudale delen av blæren (blærehalsen og uretra) er bestrålt til en dose tilsvarende den rekvirerte dosen.

Fiorino *et al.* [37] fant i deres systematiske oversikt at en seriell funksjonell vevsarkitektur for mild-til-alvorlig kronisk toksisitet, mens en blandet seriell-parallell vevsarkitektur var forenlig med moderat/alvorlig kronisk GU-toksisitet: begge resultatene indikerer at en liten fraksjon av blæren som får mer enn 78-80 Gy er meget prediktiv for kronisk GU-toksisitet.

Når det gjelder å etablere en klar forbindelse mellom bestrålt blærevolum og den dose som prediktor for GU-toksisitet er det blandede resultater i litteraturen [18,19,25,26,29,39-43,61]. Tabell 4 oppsummerer studiene. At resulterende ikke er entydige kan skyldes vanskelighet med å beregne den virkelige dose som mottas av blæren under strålebehandlingen grunnet varierende blærevolum fra fraksjon til fraksjon – pga. blærens varierende fylling.

Flere studier de siste årene har rapportert at når stråledosen eskaleres, øker også moderat/alvorlig GU-toksisitet [17,29,41,44].

Zelefsky *et al.* [17] rapporterte også sen GU-toksisitet i sin studie. Det ble observert grad ≥ 2 toksisitet hos 8.5% av pasientene. Ingen grad 4 GU-komplikasjoner ble observert. Pasienter med grad 2 GU-toksisitet (7%) opplevde symptomer som kronisk, hyppig vannlating og inkontinens, mens komplikasjoner av grad 3 (1.5%) var i all hovedsak uretrastrikturer som måtte korrigeres med dilatasjonsprosedyrer. Kaplan-Meier analyse viste en 5-års aktuarisk sannsynlighet for utvikling av grad 2 og 3 sen GU-toksisiteter på hhv. 10% og 3%. Det ble også funnet at 5-års aktuarisk sannsynlighet for grad ≥ 2 sen GU-toksisitet hos pasienter som fikk ≥ 75.6 Gy var 15%, sammenlignet med 8% hos de behandlet til ≤ 70.2 Gy ($p = 0.008$). Pasienter som utviklet *akutt* GU-relaterte symptomer under stråleterapi var mer sannsynlig å utvikle *sen* GU-toksisitet. Regresjonsanalysen viste også at 5-års aktuarisk sannsynlighet for grad ≥ 2 sen GU-toksisitet hos pasienter som hadde grad ≥ 2 akutt GU-symptomer var 19%, sammenlignet med 7% hos de som hadde grad ≥ 1 GU-symptomer ($p < 0.001$).

Karlsdottir *et al.* [29] fant i en studie av 247 pasienter med prostatakreft behandlet med en stråledose på 70 Gy, en 5-års insidens av grad ≥ 2 sen GU-toksisitet på 10.6%. Dette stemmer meget godt med resultatene fra Skwarchuk *et al.* [17].

Zelefsky *et al.* [44] rapporterte insidens og etablerte prediktorer med hensyn på sen GU-toksisitet ved 10-års oppfølging etter behandling av 3D-CRT og IMRT. Sen GU-toksisitet var gradert etter CTCAE 3.0. De fant en 10-års insidens av grad ≥ 2 GU-toksisitet på 15%. Pasienter som ble behandlet med 81 Gy (IMRT) hadde en insidens av GU-symptomer på 20% etter 10 år, sammenlignet med 12% hos pasienter som ble behandlet med 70.2 Gy ($p = 0.01$). Blant pasienter som hadde akutte symptomer under behandlingen, var 10-års insidens av sen toksisitet på 35%, sammenlignet med 12% hos de uten akutte symptomer ($p < 0.001$). Insidens av GU-toksisitet grad 3 var 3%.

Harsolia *et al.* [41] analyserte et materiale fra 331 pasienter med stadium II-III prostatacancer behandlet med en mediandose på 75.6 Gy. GU-toksisitet ble gradert i henhold til CTCAE 2.0. De rapporterte en 3-års insidens av grad ≥ 2 og grad 3 sen GU-toksisitet på hhv. 17.0% og 3.6%. Akutt GU-toksisitet og blæreveggs volum var funnet å være sterke prediktorer av kronisk toksisitet. Volumet av blæreveggen som mottatt ≥ 30 Gy (V_{30}) og ≥ 82 Gy (V_{82}), sammen med prostatavolum, var alle klinisk viktige prediktorer av grad ≥ 2 og grad 3 kronisk GU-toksisitet. Både grad ≥ 2 ($p = 0.001$) og grad 3 ($p = 0.03$) akutt GU-toksisitet var prediktive for utvikling av grad ≥ 2 sen GU-toksisitet.

Tabell 4. Studier som tar fatt på GU-toksisitet og dose-volum relasjon hos prostatakreftpasienter som behandlet med stråleterapi

Ref.	År	Antall pasienter	Teknikk	Prostatadose og DF (Gy)	Morbiditets-skala	Funn (GU-toksisitet)
19	1997	712	3D-CRT eller CRT	≥65 DF: 1.8-2.0	RTOG/EORTC	AT predikerer KT. Kun dose, ikke volum korrelert med KT
25	1998	130	3D-CRT	70 74-76 78 DF: 2.0	RTOG/EORTC og SOMA/LENT	Ingen dose-volum relasjon
18	1999	743	3D-CRT	64.8 70.2 75.6 80.1 DF: 1.8	RTOG	AT predikerer KT. Dose >75.6 Gy til prostata predikerer for KT
61	1999	266	3D-CRT mot CRT	66 DF: 2.0	RTOG/EORTC	Ingen dose-volum relasjon
40	1999	225	3D-CRT mot CRT	64 DF:2.0	RTOG	Ingen dose-volum relasjon
26	2000	189	3D-CRT	70 mot 78 DF: ukjent	RTOG og LENT	% av blæren behandlet med >70 Gy korrelerer med AT, men ikke KT
39	2001	100	IMRT	75.8 DF: 2.0	RTOG	Ingen dose-volum relasjon (tendens mot dette)
42	2002	64	3D-CRT	<72 mot >76 DF: 2.0	Modifisert RTOG og LENT	Ingen dose-volum relasjon ved 23-32 måneders oppfølging
43	2003	547	3D-CRT	68.4 73.8 79.2 DF: 1.8	RTOG/EORTC og SOMA/LENT	Volum mottatt >30% dose predikerer AT
41	2007	331	3D-CRT	70.2-79.2 DF: 1.8	CTCAE 2.0	AT og BV-volum predikerer KT. V ₃₀ og V ₈₂ på BV-volum er viktige predikatorer for KT
29	2008	247	3D-CRT	70 DF: 2.0	RTOG	Ingen dose-volum relasjon AT predikerer KT

Forkortelser: AT = akutt toksisitet. KT = kronisk/sen toksisitet. DF = Dose per fraksjon.

Fiorino *et al.* [37] påpekte at den store økningen i moderat/alvorlig sen GU-toksisitet ved eskalerende stråledose funnet i overnevnte studiene [17,29,41,44] er enda en bekreftelse på at mekanismene bak urindysfunksjon er knyttet til bestrålingen av et ”lite” volum (dvs. den kaudale delen av blæren som uunngåelig inkludert i PTV) til en ”høy” dose og at dette peker i retning mot et seriell vevsarkitektur. Som konsekvens av dette, når stråledosen til prostata eskaleres til >75 Gy med IMRT og adekvate rektumføringer anvendt, synes GU-toksisitet å bli den begrensende faktoren.

Erekttil dysfunksjon (ED)

Potens defineres som evnen til å oppnå adekvat erekttil funksjon for penetrasjon. På grunn av den voksende andelen av potente pasienter som mottar stråleterapi i forbindelse med prostatakreft og den utbredte tilgjengeligheten av antiimpotensmidler, har tema om eksklusjon av strukturer som potensielt involveres i penisereksjon (bulbus penis, nervrovaskulære bunter, crura og corpus cavernosum) fra det bestrålte volumet vært sensitivt og kontroversielt. Senere studier [18,45,46,47] har rapportert en korrelasjon mellom dosen til penisstrukturer (hovedsaklig bulbus penis) og endringer i seksuell funksjon (primært impotens).

Studien utført av Zelefsky *et al.* [18] viste at 73% av pasientene var potente før strålebehandlingen med 3D-CRT. Av disse ble 39% impotente etter behandlingen. Statistisk analyse viste en 5-års aktuariisk risiko for tap av potens på 60%. Mediantiden for utviklingen av impotens var 19 måneder. Multivariat analyse identifiserte også at de mest signifikante predikatorene for impotens var stråledoser ≥ 75.6 Gy (68% mot 52% hos de behandlet til ≤ 70.2 Gy, $p < 0.018$) og forbehandling med neoadjuvant hormonterapi (NHT) (69% mot 56% hos de uten NHT, $p = 0.01$).

Mangar *et al.* [48] verifiserer en dose-volumeeffekt hos bulbus penis og 2-års ED hos pasienter med lokalisert prostatakreft behandlet med 3D-CRT. Studien er bygd på data av 51 pasienter fra MRC RT01 randomisert studie [49]. Det ble påvist at 83.3% av impotente pasienter hadde mediandosen leveres til minst 90% av volumet til bulbus penis større eller lik 50 Gy ($D_{70} > 50$ Gy), mens kun 29.4% hos pasienter med bevart potens etter 2 år fikk den samme mediandosen. Fisch *et al.* [45] evaluerte DVH for bulbus penis hos 21 pasienter som var potente før CFRT. Ved 2-års oppfølging, forble 33% av pasientene potente. Resultatene viste en signifikant risiko for utvikling av ED hvis $D_{70} > 70$ Gy og at bevaring av potens var assosiert med $D_{70} < 40$ Gy. Roach *et al.* [46] rapporterte at en mediandose > 52 Gy var godt korrelert med en økt risiko for ED. Den estimerte 5-års insidens av stråleindusert ED var ca. 50% hos de som fikk ≥ 52.5 Gy på bulbus penis, sammenlignet med en insidens på 25% hos de som fikk mindre dose ($p = 0.048$). Wernicke *et al.* [47] demonstrerte en klar relasjon mellom volumet og stråledosen mottatt ved proksimal penis (bulbus og crura penis) og utvikling av ED. De fant at for D_{30} , D_{45} , D_{60} , og D_{75} (hhv. stråledoser til 30%, 45%, 60% og 75% volum av proksimal penis) som fikk doser mer eller lik 67 Gy, 63 Gy, 42 Gy, og 20 Gy hhv., var statistisk signifikant korrelert med økt risiko for ED ved 1.5 til 3.5-års oppfølging.

Imidlertid har flere studier rapportert mangel på klar dose-volum-effekt [50-52]. Brown *et al.* [50] fant i sin analyse at stråledose til bulbus penis og volumet av bulbus penis ikke var assosiert med ED. Selek *et al.* [51] har analysert data fra en kohortstudie, bestående av 28 pasienter, behandlet med 78 Gy vha. 3D-CRT. De fant ingen dose-volum-effekt. Deres analyse viste ingen statistisk signifikant korrelasjon mellom potensbevaring og stråledosen til proksimal penis.

Potens er avhengig av anatomisk integritet og velfungerende funksjon av flere strukturer. Det er ikke ett enkeltorgan som er ansvarlig for ED som beskrevet i detalj av van der Wielen [53].

I tillegg til dosimetriske faktorer, kan flere andre tilleggsfaktorer hindre den riktige evalueringen av potens etter stråleterapi. Det er helt klart at pasienten må være potent *før* behandlingen. Alder kan selvfølgelig være ansvarlig for (fysiologiske) tap av potens hos en del pasienter. Den gjennomsnittlige alderen hos pasientene som blir strålebehandlet med CFRT er i sen 60- og tidlig 70-års alder, og er eldre enn pasient som behandlet med RP. Massachusetts Male Aging Study viste at insidens av ED i den normale befolkningen mellom 60 og 69 års alder er 4.6% per år [62]. Dette vil si at opptil ca. 5% av pasientene vil utvikle ED hvert år, uavhengig av kreftsykdommen og dens behandling. Vaskulære komorbiditeter (røyking, hypertensjon, hyperkolesterolemi, osv.) og psykiske forhold (stress, depresjon, frykt, redsel, osv.) er de viktigste faktorene korrelert med ED hos eldre [63]. Flere forfattere mener at mesteparten av stråle-relaterte effekter på potens er manifestert innen 2 år [53] – selv om en nylig meta-analyse rapporterte ingen signifikant forskjell i ED-insidens mellom et og to år etter behandling [54] – slik at jo lengre man evaluerer potens etter behandlingen desto mer konfunderingseffekt vil det bli.

Så langt er de fleste studier som omhandler dose-effekt-relasjon ved ED samt spesifikke strukturer basert på seg små antall pasienter (60 eller mindre) [48,45,47, 50,51]. Et lite antall pasienter i kombinasjon med analyse av multiple DVH-parametre i hver studie kan føre til bias. Det er kun studien av Roach *et al.* [46] som har mer enn 60 pasienter.

OPPSUMMERING

Forutsigelse av strålingsindusert toksisitet er en meget sammensatt oppgave. Sen stråleskade er foruten relatert til dosimetriske faktorer, men også til kliniske risikofaktorer (komorbiditet, hormon terapi, tidligere operasjoner osv.) samt pasientens genetisk disposisjon som ikke er blitt tatt opp her.

Studiene som er blitt vurdert i denne prosjektoppgaven – spesielt rettet mot dosimetriske faktorer – er kun basert på resultatene fra 3D-CRT teknikken. Framtidig data fra IMRT-teknikken vil klart øke vår kunnskap i modellering av sen toksisitet.

Kvantitative data om blæren og erektile strukturer er økende. Det er imidlertid – for disse strukturene – nødvendig med data fra store pasientgrupper for å kunne modellere mer pålitelig dose-volum-relasjoner.

KILDELISTE

1. Kreft i Norge 2008. Oslo: *Kreftregisteret*, 2008.
2. Nilsson S, Norlén BJ, Widmark A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncologica* 2004;43(4):316–381.
3. Kvåle R, Skaare E, Kyrdaalen AE, *et al.* Kurativ behandling av prostatakraft i Norge i 1998 og 2001. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006;126(7):912-916.
4. Webb S. Review article – The physical basis of IMRT and inverse planning. *Brit J Rad* 2003;76:678-689.
5. Rodemann HP, Blaese MA. Responses of normal cells to ionizing radiation. *Sem Rad Oncol* 2007;17(2):81–88.
6. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity Criteria of The Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1995; 31(5):1341-1346.
7. Yeoh EE, Holloway RH, Fraser RJ, *et al.* Hypofractionated versus conventionally fractionated radiation for prostate carcinoma: Updated results of a phase III randomized trial. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2006;66(4): 1072-1083.
8. Michalski JM, Gay H, Jackson A, *et al.* Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2010;76(3):S123-S129.
9. Cancer Therapy Evaluation Program. Common terminology criteria for adverse events, version 3.0. Washington, DC: Division of Cancer Treatment and Diagnosis, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services; 2006.
10. Pollack A, Zagars G, Starkschall G, *et al.* Prostate cancer radiation dose response: Results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2002;53(5):1097-1105.
11. Zietman AL, DiSilvio ML, Slater JD. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: A randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294(10):1233-1239.
12. Peeters STH, Heemsbergen WD, Koper PCM, *et al.* Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: Results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006;24(13):1990-1996.
13. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, *et al.* Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2007;8:475-487.
14. American Society For Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: Guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1997;37(5):1035-1041.
15. Wachter S, Gerstner N, Goldner G, *et al.* Three dimensional conformal photon radiotherapy at a moderate dose level of 66 Gy for prostate carcinoma: Early results. *Strahlenther Onkol* 1999;175; Suppl II:85-86.
16. Wachter S, Gerstner N, Goldner G, *et al.* Rectal sequelae after conformal radiotherapy of prostate cancer: dose-volume histograms as predictive factors. *Radiotherapy and Oncology* 2001;59(1):65-70.
17. Skwarchuk MW, Jackson A, Zelefsky MJ, *et al.* Late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate cancer (I): Multivariate analysis and dose–response. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2000; 47(1):103-113.
18. Zelefsky MJ, Cowen D, Shike M, *et al.* Long term tolerance of high dose three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized prostate carcinoma. *Cancer* 1999;85:2460-2468.
19. Schultheiss TE, Lee WR, Hunt MA, *et al.* Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1997;37(1):3-11.
20. Cozzarini C, Fiorino C, Ceresoli GL, *et al.* Signifikant correlation between rectal DVH and late bleeding in patients treated after radical prostatectomy with conformal or conventional radiotherapy (66.6-70.2 Gy). *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2003;55(3):688-694.
21. Jackson A, Skwarchuk MW, Zelefsky MJ, *et al.* Late rectal bleeding after conformal radiotherapy of prostate cancer (II): Volume effects and dose–volume histograms. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2001;49(3): 685-698.
22. Fiorino C, Cozzarini C, Vavassori V, *et al.* Relationships between DVHs and late rectal bleeding after radiotherapy for prostate cancer: analysis of a large group of patients pooled from three institutions. *Radiotherapy and Oncol* 2002;64(1):1-12.
23. Fiorino C, Sanguineti G, Cozzarini C, *et al.* Rectal dose-volume constraints in high-dose radiotherapy of localized prostate cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2003;57(4):953-962.
24. Fellin G, Fiorino C, Rancati T, *et al.* Clinical and dosimetric predictors of late rectal toxicity after conformal radiation for localized prostate cancer: results of a large multi-center observational study. *Radiotherapy and Oncol* 2009;93(2):197–202.

25. Boersma LJ, van den Brink M, Bruce AM, *et al.* Estimation of the incidence of late bladder and rectum complications after high-dose (70-78 Gy) conformal radiotherapy for prostate cancer using dose-volume histograms. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1998;41(1):83-92.
26. Storey MR, Pollack A, Zagars G, *et al.* Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: Preliminary results of a randomized trial. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2000;48(3):635-642.
27. Huang EH, Pollack A, Levy L, *et al.* Late rectal toxicity: Dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2002;54(5):1314-1321.
28. Michalski JM, Winter K, Purdy JA, *et al.* Toxicity after three-dimensional radiotherapy for prostate cancer with RTOG 9406 dose level IV. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2004;58(3):735-742.
29. Karlsdottir A, Muren LP, Wentzel-Larsen T, Dahl O. Late gastrointestinal morbidity after three-dimensional conformal radiation therapy for prostate cancer fades with time in contrast to genitourinary morbidity. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2008;70(5):1478-1486.
30. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, *et al.* Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2008;70(1):67-74.
31. Zapatero A, Garcia-Vicente F, Modolell I, *et al.* Impact of mean rectal dose on late rectal bleeding after conformal radiotherapy for prostate cancer: dose-volume effect. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2004;59(5):1343-51.
32. Van de Laan HP, van de Bergh A, Schilstra C, *et al.* Grading-system-dependent volume effects for late radiation-induced rectal toxicity after curative radiotherapy for prostate cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2008;70(4):1138-1145.
33. Fiorino C, Fellin G, Rancati T, *et al.* Clinical and dosimetric predictors of late rectal syndrome after 3D-CRT for localized prostate cancer: Preliminary results of a multicenter prospective study. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2008;70(4):1130-1137.
34. Akimoto T, Muramatsu H, Takahashi M, *et al.* Rectal bleeding after hypofractionated radiotherapy for prostate cancer: Correlation between clinical and dosimetric parameters and the incidence of grade 2 or worse rectal bleeding. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2004;60(4):1033-1039.
35. Koper PCM, Heemsbergen WD, Hoogeman MS, *et al.* Impact of volume and location of irradiated rectum wall on rectal blood loss after radiotherapy of prostate cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2004; 58(4):1072-1082.
36. Mark LB, Carroll PR, Dugan TC, Anscher MS. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1257-1280.
37. Fiorino C, Valdagni R, Rancati T, Sanguineti G. Dose-volume effects for normal tissues in external radiotherapy: Pelvis. *Radiotherapy and Oncol* 2009;93:153-167.
38. Odratzka K, Dolezel M, Vanasek J, *et al.* Time course of late rectal toxicity after radiation therapy for prostate cancer. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2009:1-6.
39. Teh BS, Mai W-Y, Uhl BM, *et al.* Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer with the use of a rectal balloon for prostate immobilization: Acute toxicity and dose-volume analysis. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2001;49(3):705-712.
40. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, *et al.* Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *The Lancet* 1999; 353: 267-272.
41. Harsolia A, Vargas C, Yan D, *et al.* Predictors for chronic urinary toxicity after the treatment of prostate cancer with adaptive three-dimensional conformal radiotherapy: Dose-volume analysis of a phase II dose-escalation study. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2007;69(4):1100-1109.
42. Nuytens JJ, Milito S, Rust PF, *et al.* Dose-volume relationship for acute side effects during high dose conformal radiotherapy for prostate cancer. *Radiotherapy and Oncol* 2002;64:209-214.
43. Valicenti RK, Winter K, Cox JD, *et al.* RTOG 94-06: Is the addition of neoadjuvant hormonal therapy to dose-escalated 3D conformal radiation therapy for prostate cancer associated with treatment toxicity? *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2003; 57:614-620.
44. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, *et al.* Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2008; 70(4):1124-1129.
45. Fisch BM, Pickett B, Weinberg V, *et al.* Dose of radiation received by the bulb of the penis correlates with risk of impotence after 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *Urology* 2001;57(5):955-959.
46. Roach M, Winter K, Michalski JM, *et al.* Penile bulb dose and impotence after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406: Findings from a prospective, multi-institutional, phase I/II dose-escalation study. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2004;60(5):1351-1356.
47. Wernicke AG, Valicenti R, DiEva K, *et al.* Radiation dose delivered to proximal penis as a predictor of the risk of erectile dysfunction after three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2004;60(5):1357-1363.

48. Mangar SA, Sydes MR, Tucker HL, *et al.* Evaluating the relationship between erectile dysfunction and dose received by the penile bulb: Using data from a randomised controlled trial of conformal radiotherapy in prostate cancer (MRC RT01, ISRCTN47772397). *Radiotherapy and Oncol* 2006;80(3):355-362.
49. Sydes MR, Stephens RJ, Moore A R, *et al.* Implementing the UK Medical Research Council (MRC) RT01 trial (ISRCTN 47772397): methods and practicalities of a randomised controlled trial of conformal radiotherapy in men with localised prostate cancer. *Radiother and Oncol* 2004;72(2):199-211.
50. Brown MW, Brooks JP, Albert PS, Poggi MM. An analysis of erectile function after intensity modulated radiation therapy for localized prostate carcinoma. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;10:189-193.
51. Selek U, Cheung R, Lii M, *et al.* Erectile dysfunction and radiation dose to penile base structure: a lack of correlation. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2004;59(4):1039-1046.
52. Incrocci L, Slob AK, Levenday PC. Sexual (dys)function after radiotherapy for prostate cancer: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:681-93.
53. Van der Wielen GJ, Mulhall JP, Incrocci L. Erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer and radiation dose to the penile structures: A critical review. *Radiotherapy and Oncol* 2007;84(1):107-113.
54. Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2002;54:1063-8.
55. Vargas C, Martinez A, Kestin LL, *et al.* Dose-volume analysis of predictors for chronic rectal toxicity after treatment of prostate cancer with adaptive image-guided radiotherapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2005; 62(5):1297-1308.
56. Cancer Therapy Evaluation Program. Common terminology criteria for adverse events, version 3.0. Washington, DC: Division of Cancer Treatment and Diagnosis, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services; 2006.
57. Widmark A, Fransson P, Tavelin B. Self-assessment questionnaire for evaluating urinary and intestinal late side effects after pelvic radiotherapy in patients with prostate cancer compared with an age-matched control population. *Cancer* 1994;74: 2520-2532.
58. Yeoh E, Botten R, Russo A, *et al.* Chronic effects of therapeutic irradiation for localised prostatic carcinoma on anorectal function. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2000;47:915-924.
59. Denham JW, O'Brien PC, Dunstan RH, *et al.* Is there more than one late radiation proctitis syndrome? *Radiotherapy and Oncology* 1999;51(1):43-53.
60. Sanguineti G, Endres EJ, Sormani MP, Parker BC. Dosimetric predictors of diarrhea during radiotherapy for prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2009;185:390-396.
61. Koper PCM, Stroom JC, Van Putten WLJ, *et al.* Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: A randomized study. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1999;43(4):727-734.
62. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, *et al.* Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts male aging study. *J Urol* 2000;163:460-3.
63. Goldstein I, Feldman MI, Deckers PJ, *et al.* Radiation-associated impotence. A clinical study of its mechanism. *JAMA* 1984;251:903-10.